

25 APR 2005

PCT/JP03/13999

10/532792

31.10.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

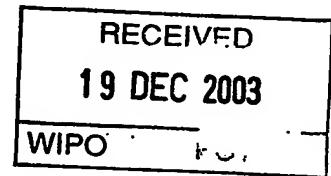
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年10月31日

出願番号
Application Number: 特願2002-317011

[ST. 10/C]: [JP2002-317011]

出願人
Applicant(s): 日本臓器製薬株式会社

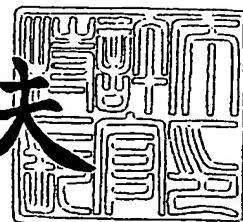


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 PC-321

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 35/36

【発明者】

【住所又は居所】 東京都渋谷区広尾4-1-5-802

【氏名】 西岡 久寿樹

【特許出願人】

【識別番号】 000231796

【住所又は居所】 大阪市中央区平野町2丁目1番2号

【氏名又は名称】 日本臓器製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068917

【弁理士】

【氏名又は名称】 村山 佐武郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053110

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9723206

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 線維筋痛症治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤。

【請求項 2】 炎症組織が皮膚組織である請求項 1 記載の治療剤。

【請求項 3】 ウサギの炎症皮膚組織である請求項 2 記載の治療剤。

【請求項 4】 注射剤である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項記載の治療剤。

【請求項 5】 経口剤である請求項 1 乃至 3 のいずれか一項記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の新規な医薬用途に関するものであり、具体的にはワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

線維筋痛症 (Fibromyalgia) は、慢性的で全身性の強い疼痛、あるいは部分的でも広範囲の慢性疼痛を主症状とする疾患であり、筋肉組織だけでなく、皮膚に痛みがみられることもある。線維筋痛症では、このような全身性の慢性疼痛だけでなく、疲労感、倦怠感、鬱、不安感、朝のこわばり感、筋肉の硬直、睡眠障害等を伴うことが多い。また、頭痛、顔面痛、認識障害（記憶違い、集中力の欠如）、胃腸の愁訴（内臓痛、消化器系の障害、鼓腸）、頻尿、下痢、便秘、月経困難症等の症状を伴うこともある。

【0003】

米国的一般人口に対する線維筋痛症の有病率は女性3.4%、男性0.5%と報告されており、概ね25~50歳の女性に好発し、患者の約80%が女性であり、日本でも米国とほぼ同様であると考えられている。線維筋痛症は自覚症状が多彩である反面、他覚所見は特徴的な全身の圧痛以外にはあまりなく、MRI、CT等の画像検査

のほか、筋痛部位の病理検査、各種の免疫学的、ウイルス学的、内分泌学的検査をしてもほとんど異常がみられない。例えば、リウマチ性関節炎と異なり浮腫はみられず、炎症の程度を示す血液中の指標、すなわち血沈やCRPが正常範囲にもかかわらず、患者は四肢や体幹の広範囲にわたる疼痛を訴える。

【0004】

診断方法としては、米国リウマチ学会が1990年に提唱した分類基準が現在世界的に使用されている。この基準では、規定された全身18ヶ所の圧痛点に4 kgの緩やかな荷重を加え、11ヶ所以上で痛覚を感じた場合を陽性とし、陽性が3ヶ月以上継続した場合を線維筋痛症とする。

【0005】

線維筋痛症の発症の原因やメカニズムについては、現在のところ、ストレス等の心理的要因、ウイルス感染、遺伝、免疫異常や神経伝達物質の異常等が推察されているが、まだ明確にされていない。線維筋痛症は、生体組織の損傷あるいは損傷の可能性のある侵害刺激によってもたらされる多くの一般的疼痛性疾患と極めて異なる疾患であり、疼痛部位には関連する病理学的所見は認められず、治療薬としては、疼痛治療に繁用されている非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）等の消炎鎮痛剤ではほとんど満足のいくあまり効果が認められずないため、抗うつ薬が処方されることが多い。また、筋弛緩薬、オピオイド性鎮痛薬、抗不安薬等様々な薬剤が試用されても用いられるが、その有効性は個人差が大きく、顕著な効果は認められていない。その他の治療法として、発痛部位への局所麻酔薬やステロイド剤の投与、マッサージ、運動療法、睡眠療法等が取り入れられている。ただし、いずれの治療剤、方法においても、線維筋痛症の原因が特定されていないこともあり、治療効果の個人差が大きく、治療法として確立されてはいない。

【0006】

上述したように、現在のところ、線維筋痛症の治療に用いる薬剤は、その発症の原因とメカニズムが明確でないこともあり、単独で顕著な治療効果を示す薬剤は見出されておらず、安全性が高く且つ効力のある治療剤が医療の現場において切望されている。

【0007】

本発明治療剤の有効成分であるワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物については、鎮痛作用、鎮静作用、抗ストレス作用、抗アレルギー作用（特許文献1参照）、免疫促進作用、抗癌作用、肝硬変抑制作用（特許文献2参照）、特発性血小板減少性紫斑病に対する治療効果（特許文献3参照）、带状疱疹後神経痛、脳浮腫、痴呆、脊髄小脳変性症等への治療効果（特許文献4参照）、レイノー症候群、糖尿病性神経障害、スモン後遺症等への治療効果（特許文献5参照）、カリクレイン産生阻害作用、末梢循環障害改善作用（特許文献6参照）、骨萎縮改善作用（特許文献7参照）、敗血症やエンドトキシンショックの治療に有効な一酸化窒素産生抑制作用（特許文献8参照）、骨粗鬆症に対する治療効果（特許文献9参照）、Nef作用抑制作用やケモカイン産生抑制作用に基づくエイズ治療効果（特許文献10、11）、脳梗塞等の虚血性疾患に対する治療効果（特許文献12）などが開示されているが、線維筋痛症の治療に有効であるとの医薬用途に関する発表や報告はまだ無い。

【0008】

【特許文献1】

特開昭53-101515号公報

【特許文献2】

特開昭55-87724号公報（第3、5、6頁）

【特許文献3】

特開平1-265028号公報（第1、2頁）

【特許文献4】

特開平1-319422号公報（第3、4頁）

【特許文献5】

特開平2-28119号公報（第3頁）

【特許文献6】

特開平7-97336号公報（第4頁）

【特許文献7】

特開平8-291077号公報

【特許文献8】

特開平10-194978号公報

【特許文献9】

特開平11-80005号公報（第2、3頁）

【特許文献10】

特開平11-139977号公報

【特許文献11】

特開2000-336034号公報（第2、3頁）

【特許文献12】

特開2000-16942号公報

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、線維筋痛症と診断され、消炎鎮痛剤や抗うつ薬等の既存薬で効果が認められなかった患者に、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分とする製剤を投与した結果、該製剤が顕著な線維筋痛症治療効果を有することを見い出した。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明の目的は、有効な治療薬がない線維筋痛症の治療において、安全性が高く且つ効力のある治療剤を提供することにある。

【0011】

【発明の実施の形態】

ウイルス等の外界からの侵襲や内的な病態状態の進行に対して、生物自身が生体を防御し正常化するために種々の生体機能調整物質を産生することが知られている。例えば、ワクシニアウイルスを接種した炎症組織において産生される生体機能調整物質、該物質を病態組織から抽出する製造方法並びにそれらの薬理活性については種々報告されている（特公昭63-39572号公報、特公昭63-25600号公報、特公平3-43279号公報、特許第2594222号公報上記特許文献1乃至12など等）。

【0012】

また実際の医薬品としてはワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤がある。この製剤は、医療薬日本医薬品集〔2002（第25版）、日本医薬情報センター編、株式会社じほう発行〕の2379-2381頁に記載されているように、ワクシニアウイルスを接種した家兎の炎症皮膚組織から抽出分離した非蛋白性の活性物質を含有する薬剤であり、腰痛症、頸肩腕症候群、症候性神経痛、肩関節周囲炎、変形性関節症、症候性神経痛、皮膚疾患（湿疹、皮膚炎、じんま疹）に伴う搔痒、アレルギー性鼻炎、スモン後遺症状の冷感・異常知覚・痛み、帯状疱疹後神経痛等に対する適応が認められており、皮下、筋注、静注用の注射剤並びに錠剤が医療用医薬品として製造承認を受けて市販されている。

【0013】

本発明線維筋痛症治療剤の有効成分は上述したようなワクシニアウイルス接種炎症組織から抽出した非蛋白性の生体機能調整物質であり、前記の医療薬日本医薬品集にも掲載されているワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤は医薬品の製造承認を受け市販されており入手可能である。また上述した特許公報等の文献に記載されている種々のワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物が本発明物質として利用でき、それらの製造方法や好ましい投与量なども文献中に説明されている。

【0014】

患者に対する投与方法は、注射剤による皮下、筋注、静注投与並びに錠剤による経口投与が市販薬剤では認められているが、その他疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形による投与方法も可能である。投与量はワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の種類によって適宜設定すべきであるが、市販製剤で認められている投与量は、前記の医療薬日本医薬品集（2379頁）によれば、基本的には内服では1日16ノイロトロピン単位（NU）、注射剤では1日3.6乃至7.2NUを投与するよう医療用医薬品としては示されているが、疾患の種類、重症度、患者の個人差、投与方法、投与期間等によって適宜増減可能である。

【0015】

以下に、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物の新規な薬理作用、即ち線維筋痛症に関する臨床試験結果を示す。

【0016】

【実施例】

〔臨床試験〕

上述した米国リウマチ学会による分類基準に従って線維筋痛症と診断され、消炎鎮痛剤、抗うつ薬、ステロイドの局所投与等各種のあらゆる薬剤療法を施したが効果が見られなかった患者8名に、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液製剤〔製品名「ノイロトロピン錠」（登録商標）〕を投与した。投与量は4.0ノイロトロピン単位を含有する錠剤を、1日4錠、朝夕2回に分けて2～4週間経口投与した。効果の判定は投与前の痛みを「10」として投与後どの程度痛みが軽減したかにつき、患者評価（VAS評価）を聴取して判定した。その臨床結果を表1に示し、本製剤の臨床効果を表2にまとめた。

【0017】

【表1】

No.	性別	年齢	投与前の痛み	投与後の痛み	効果判定
1	男	64	10	3	著効
2	女	62	10	2	卓効
3	女	67	10	8	効果なし
4	女	52	10	2	卓効
5	女	48	10	2	卓効
6	女	49	10	3	著効
7	女	69	10	8	効果なし
8	女	55	10	8	効果なし

【0018】

【表2】

効果判定	例数 (%)
卓効（2以下に軽減したもの）	3 (37.5%)
著効（3以上5未満に軽減したもの）	2 (25.0%)
有効（5以上8未満に軽減したもの）	0
効果なし（8以上）	3 (37.5%)

【0019】

なお、前記臨床試験において効果を示した患者では、その主症状の改善に伴って随伴症状である疲労感、倦怠感、鬱、不安感、朝のこわばり感、筋肉の硬直、睡眠障害等についても改善が見られ、患者のQOL（生活の質）は著しく改善された。

【0020】

【発明の効果】

上記の臨床試験結果より明らかなように、本発明ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物は線維筋痛症に対する顕著な治療効果を示した。特筆すべきは、上記臨床試験開始前に試みられたあらゆる薬剤治療によっても効果が見られなかった患者において、疾患の改善効果が認められたことである。

【0021】

これまで線維筋痛症に有効であると証明された薬剤はなく、また日本では効能を取得する臨床試験も実施されていない。線維筋痛症には通常の非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）等の消炎鎮痛剤はほとんどがあまり効かず、抗うつ薬が処方されることが多いが、副作用等の問題もあり、副作用が少なく安心して使用できる薬剤が望まれている。本発明薬剤はこれまでに治療薬剤が無かった線維筋痛症に対する新規な治療剤であり、副作用もほとんど発現しない安全性の高い薬剤として有用性の高いものである。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、有効な治療薬がない線維筋痛症の治療において、安全性が高く且つ効力のある治療剤を提供することにある。

【解決手段】 本発明は、ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する線維筋痛症治療剤に関する。

【効果】

ワクシニアウイルス接種炎症組織抽出物を有効成分として含有する治療剤は、これまでに治療薬剤が無かった線維筋痛症に対する新規な治療剤であり、副作用もほとんど発現しない安全性の高い薬剤として有用性の高いものである。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-317011
受付番号	50201646371
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年10月31日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-317011

出願人履歴情報

識別番号 [000231796]

1. 変更年月日 1990年 9月12日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号
氏名 日本臓器製薬株式会社